

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

⑯ DE 195 33 023 A 1

⑮ Int. Cl. 6:

C 07 D 239/60

C 07 D 239/70

C 07 D 403/12

C 07 D 405/12

C 07 D 491/044

C 07 D 487/04

C 07 D 495/04

C 07 D 409/12

C 07 D 413/12

C 07 D 417/12

A 61 K 31/41

A 61 K 31/505

DE 195 33 023 A 1

// C07D 521/00, C07M 7:00 (C07D 491/044, 239:00, 315:00) (C07D 487/04, 239:00, 209:00) (C07D 495/04, 239:00, 333:00)
C07D 257/04, 219/00, 311/82, 335/12, 401/12, 251/16, 251/28, 303/48

⑯ Innere Priorität: ⑯ ⑯ ⑯

14.10.94 DE 44 36 851.8

⑯ Anmelder:

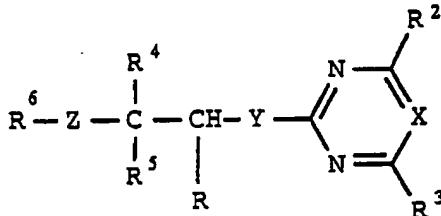
BASF AG, 67083 Ludwigshafen, DE

⑯ Erfinder:

Riechers, Hartmut, Dr., 67435 Neustadt, DE; Klinge, Dagmar, Dr., 69120 Heidelberg, DE; Amberg, Wilhelm, Dr., 81381 Friedrichsdorf, DE; Kling, Andreas, Dr., 88239 Mannheim, DE; Müller, Stefan, Dr., 67348 Speyer, DE; Baumann, Ernst, Dr., 67373 Dudenhofen, DE; Rheinheimer, Joachim, Dr., 67063 Ludwigshafen, DE; Vogelbacher, Uwe Josef, Dr., 87071 Ludwigshafen, DE; Wernet, Wolfgang, Dr., 67454 Haßloch, DE; Unger, Liliane, Dr., 67065 Ludwigshafen, DE; Raschack, Manfred, Dr., 87258 Weisenheim, DE

⑯ Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung

⑯ Es werden Carbonsäurederivate,



in der R-R⁶, X, Y und Z die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

DE 195 33 023 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 02 96 602 016/473

23/38

EV 327048892 US

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET", eine oder alle Isoformen von Endothelin. In Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411–415, 1988; FEBS Letters, 231, 440–444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868–875, 1988).

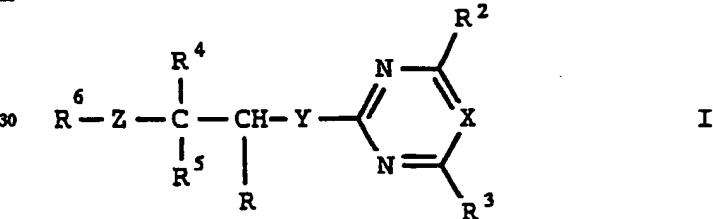
Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989); J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).

Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle 20 Pharmaka darstellen.

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I

25



35

in der R eine Formylgruppe, Tetrazol, Nitril, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

R2 Wasserstoff, Hydroxy, NH2, NH(C1-C4-Alkyl), N(C1-C4-Alkyl)2, Halogen, C1-C4-Alkyl, C1-C4-Halogen-alkyl, C1-C4-Alkoxy, C1-C4-Halogenalkoxy oder C1-C4-Alkylthio;

40 X Stickstoff oder CR14, worin R14 Wasserstoff oder C1-C5-Alkyl bedeutet oder CR14 zusammen mit CR3 einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei C1-C4-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel, –NH oder –NC1-C4-Alkyl ersetzt sein kann;

R3 Wasserstoff, Hydroxy, NH2, NH(C1-C4-Alkyl), N(C1-C4-Alkyl)2, Halogen, C1-C4-Alkyl, C1-C4-Halogen-alkyl, C1-C4-Alkoxy, C1-C4-Halogenalkoxy, –NH–O–C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkylthio oder CR3 ist mit CR14 wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R4 und R5 (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C1-C4-Alkyl, C1-C4-Halogenalkyl, C1-C4-Alkoxy, C1-C4-Halogenalkoxy, Phenoxy,

50 C1-C4-Alkylthio, Amino, C1-C4-Alkylamino oder C1-C4-Dialkylamino; oder Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO2-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder C3-C7-Cycloalkyl;

R6 Wasserstoff, C1-C8-Alkyl, C3-C6-Alkenyl, C3-C6-Alkinyl oder C3-C6-Cycloalkyl, wobei diese Reste je-

55 weils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C1-C4-Alkoxy, C3-C6-Alkenyloxy, C3-C6-Alkinyloxy, C1-C4-Alkylthio, C1-C4-Halogenalkoxy, C1-C4-Alkylcarbonyl, C1-C4-Alkoxy carbonyl, C3-C8-Alkylcarbonylalkyl, C1-C4-Alkylamino, Di-C1-C4-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach,

z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C1-C4-Alkyl, C1-C4-Halogenalkyl, C1-C4-Alkoxy,

60 C1-C4-Halogenalkoxy oder C1-C4-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy; Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy,

Amino, C1-C4-Alkyl, C1-C4-Halogenalkyl, C1-C4-Alkoxy, C1-C4-Halogenalkoxy, Phenoxy, C1-C4-Alkylthio, C1-C4-Alkylamino, C1-C4-Dialkylamino, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

ein fünf oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

65 C1-C4-Alkyl, C1-C4-Halogenalkyl, C1-C4-Alkoxy, C1-C4-Halogenalkoxy, C1-C4-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C1-C4-Alkyl, C1-C4-Halogenalkyl, C1-C4-Alkoxy, C1-C4-Halogenalkoxy und/oder C1-C4-Alkylthio; mit der Maßgabe, daß R6 nur dann Wasserstoff bedeuten kann, wenn Z keine

Einfachbindung darstellt;

Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung.

Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z. B. IV und VI, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

5

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

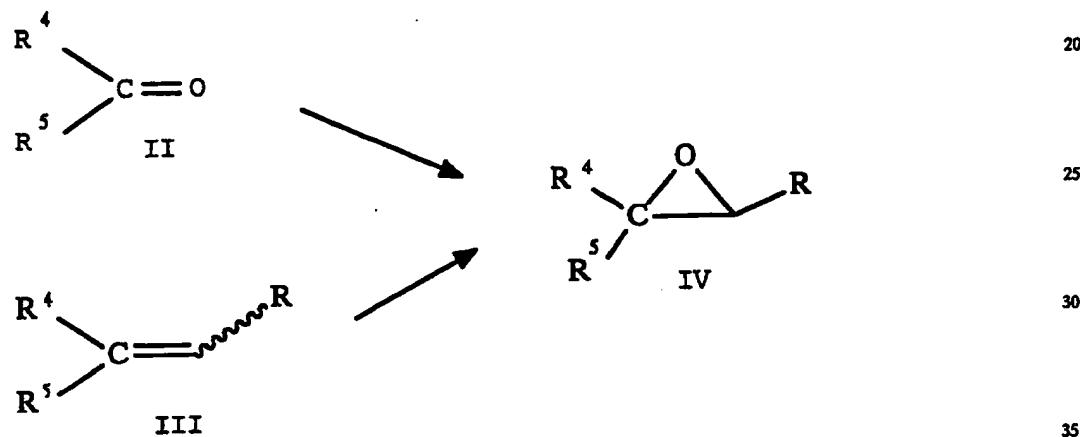
10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung von Verbindungen der Formel IV in enantiomerenreiner Form. Die enantioselektive Epoxidierung eines zweifach Phenyl-substituierten Olefins ist bekannt (J. Org. Chem. 1994, 59, 4378–4380). Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß auch Estergruppen in diesen Systemen eine Epoxidierung in hoher optischer Reinheit erlauben.

15

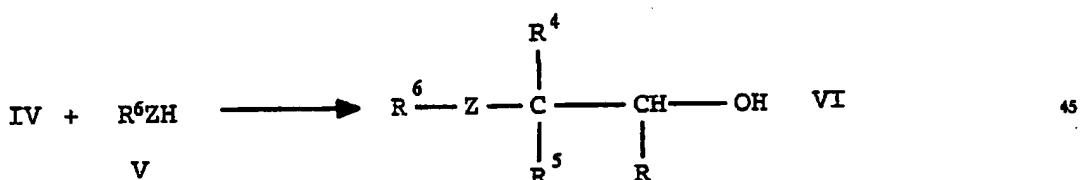
Die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist, geht aus von den Epoxiden IV, die man in allgemein bekannter Weise, z. B. wie in J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd ed., 1983, S. 862 und S. 750 beschrieben, aus den Ketonen II oder den Olefinen III erhält:

15



Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem man die Epoxide der allgemeinen Formel IV (z. B. mit R = ROOR¹⁰) mit Alkoholen oder Thiolen der allgemeinen Formel V, in der R⁶ und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.

40



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Verbindungen der Formel V, im Molverhältnis von etwa 1:1 bis 1:7, bevorzugt 1 bis 3 Moläquivalenten, auf eine Temperatur von 50 bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C, erhitzt.

50

Die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Verdünnungsmittels erfolgen. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den verwendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden.

55

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert-Butylether-Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methylethyketon, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglycol, Ester, wie zum Beispiel Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan, Basen, wie zum Beispiel Pyridin, cyclische Harnstoffe wie 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetra hydro-2(1H)-pyrimidinon.

60

Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches durchgeführt.

65

Die Gegenwart eines Reaktionskatalysators kann von Vorteil sein. Als Katalysatoren kommen dabei starke organische und anorganische Säuren sowie Lewissäuren in Frage. Beispiele hierfür sind unter anderem Schwei-

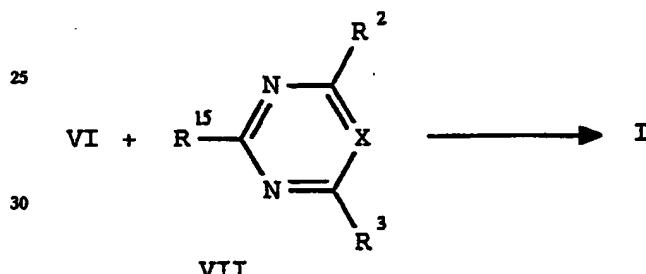
felsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Bortrifluorid-Etherat und Titan(IV)-Alkoholate.

Verbindungen der Formel VI, in denen R⁴ und R⁵ Cycloalkyl bedeutet, können auch dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel VI, in denen R⁴ und R⁵ Phenyl, Naphthyl oder wie oben beschrieben substituiertes Phenyl oder Naphthyl bedeutet, einer Kernhydrierung unterwirft.

5 Verbindungen der Formel VI können in enantiomerenreiner Form erhalten werden, indem man von enantiomerenreineren Verbindungen der Formel IV ausgeht und sie in beschriebener Weise mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

Weiterhin kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel VI erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel VI eine klassische Racematspaltung mit geeigneten enantiomerenreinen Basen wie z. B. Brucin, Strychnin, Quinin, Quinidin, Chinchonidin, Chinchonin, Yohimbin, Morphin, Dehydroabietylamin, Ephedrin (−), (+), Deoxyephedrin (+), (−), threo-2-Amino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propanediol (+), (−), threo-2-(N,N-Dimethylamino)-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propanediol (+), (−) threo-2-Amino-1-phenyl-1,3-propanediol (+), (−), α-Methylbenzylamin (+), (−), α-(1-Naphthyl)ethylamin (+), (−), α-(2-Naphthyl)ethylamin (+), (−), Aminomethylipinan, N,N-Dimethyl-1-phenylethylamin, N-Methyl-1-phenylethylamin, 4-Nitrophenylethylamin, Pseudoephedrin, Norephedrin, Norpseudoephedrin, Aminosäurederivate, Peptidderivate durchführt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Sauerstoff bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,

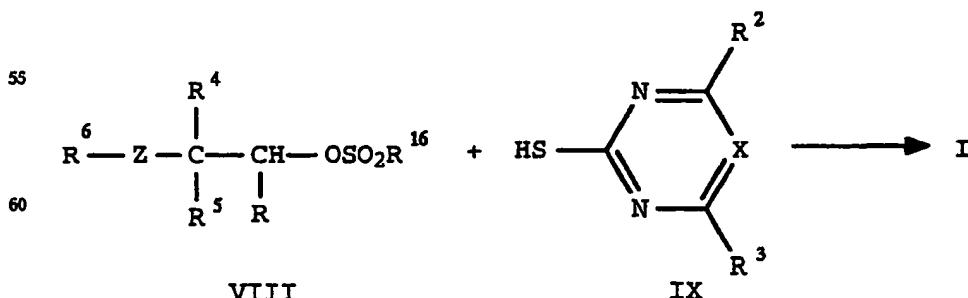


35 in der R¹⁵ Halogen oder R¹⁶—SO₂— bedeutet, wobei R¹⁶ C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt. Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d. h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes VI bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

40 Verbindungen der Formel VII sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

45 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Schwefel bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VIII, die in bekannter Weise aus Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhältlich sind und in denen die Substituenten die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX, in der R², R³ und X die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.

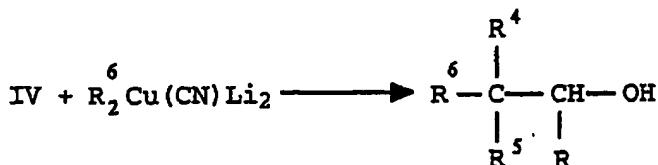


65 Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d. h. eine Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IX bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Als Base können neben den oben genannten auch organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecan dienen.

Carbonsäurederivate der Formel VIa (Z in Formel VI = direkte Bindung) können hergestellt werden, indem man Epoxide der Formel IV mit Cupraten der Formel XI zur Reaktion bringt:

5



10

XI

VIa

15

Die Cuprate lassen sich wie in Tetrahedron Letters 23, 3755 (1982) beschrieben herstellen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR¹⁰ umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

25

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R für eine Gruppe COR¹ und R¹ für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R¹-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z. B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R¹-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

30

Der Rest R in Formel I ist breit variabel. Beispielsweise steht R für eine Gruppe

35



40

in der R¹ die folgende Bedeutung hat:

45

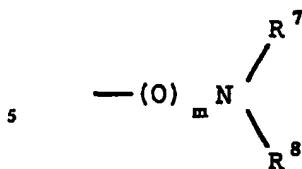
- Wasserstoff;
- eine Succinylimidoxygruppe;
- ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:
C₁-C₄-Alkyl wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl; C₁-C₄-Halogenalkyl, insbesondere C₁-C₂-Halogenalkyl wie beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Trichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl;
- C₁-C₄-Halogenalkoxy, insbesondere C₁-C₂-Halogenalkoxy wie Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlor-difluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy und Pentafluorethoxy, insbesondere Trifluormethoxy;
- C₁-C₄-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy;
- C₁-C₄-Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio, 1,1-Dimethylethylthio, insbesondere Methylthio und Ethylthio;
- R¹ ferner ein Rest

50

55

60

65



10 in dem m für 0 oder 1 steht und R⁷ und R⁸, die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:
Wasserstoff
C₁—C₆-Alkyl, insbesondere C₁—C₄-Alkyl wie oben genannt;
C₃—C₆-Alkenyl wie 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butene-
15 nyl, 2-Methyl-3-butene-
20 nyl, 3-Methyl-3-butene-
25 nyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1, 2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butene-
25 nyl, 1,2-Dimethyl-2-butene-
30 nyl, 1,2-Dimethyl-3-butene-
35 nyl, 1,3-Dimethyl-2-butene-
40 nyl, 1,3-Dimethyl-3-butene-
45 nyl, 2,2-Dimethyl-3-butene-
50 nyl, 2,3-Dimethyl-2-butene-
55 nyl, 2,3-Dimethyl-3-butene-
60 nyl, 1-Ethyl-2-butene-
e) R¹ ferner eine Gruppe;

C₃—C₆-Alkinyl wie 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-2-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-2-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butene-
55 nyl und 3-Methyl-2-pen-
60 nyl;

C₃—C₆-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl, wobei diese Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen jeweils ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Gruppen tragen können:
C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Alkythio, C₁—C₄-Halogenalkoxy wie vorstehend genannt, C₃—C₆-Alkenyloxy, C₃—C₆-Alkenylthio, C₃—C₆-Alkinyloxy, C₃—C₆-Alkinylthio, wobei die in diesen Resten vorliegenden Alkenyl- und Alkinylbestandteile vorzugsweise den oben genannten Bedeutungen entsprechen;

C₁—C₄-Alkylcarbonyl wie insbesondere Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, 1-Methylethylcarbonyl, Butylcarbonyl, 1-Methylpropylcarbonyl, 2-Methylpropylcarbonyl, 1,1-Dimethylethylcarbonyl; C₁—C₄-Alkoxy carbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, 1-Methylethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, 1-Methylpropyloxycarbonyl, 2-Methylpropyloxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl;

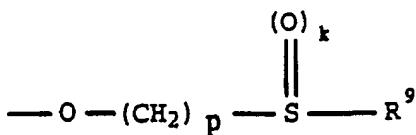
C₃—C₆-Alkenylcarbonyl, C₃—C₆-Alkinylcarbonyl, C₃—C₆-Alkenyloxy carbonyl und C₃—C₆-Alkinyloxy carbonyl, wobei die Alkenyl- bzw. Alkinylreste vorzugsweise, wie voranstehend im einzelnen aufgeführt, definiert sind;

Phenyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z. B. ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Halogenalkoxy oder C₁—C₄-Alkythio wie beispielsweise 2-Fluorophenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl; Di-C₁—C₄-Alkylamino wie insbesondere Dimethylamino, Dipropylamino, N-Propyl-N-methylamino, N-Propyl-N-ethylamino, Diisopropylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-isopropyl-N-ethylamino, N-Isopropyl-N-propylamino;

R⁷ und R⁸ ferner Phenyl, das durch einen oder mehrere, z. B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Halogenalkoxy oder C₁—C₄-Alkythio, wie insbesondere oben genannt;

oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z. B. durch C₁—C₄-Alkyl substituierte C₄—C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie -(CH₂)₄—, -(CH₂)₃—, -(CH₂)₆—, -(CH₂)₇—, -(CH₂)₂—O—(CH₂)₂—, -CH₂—S—(CH₂)₃—, -(CH₂)₂—O—(CH₂)₃—, -NH—(CH₂)₃—, -CH₂—NH—(CH₂)₂—, -CH₂—CH=CH—CH₂—, -CH=CH—(CH₂)₃—;

e) R¹ ferner eine Gruppe;



5

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R^9 für C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkinyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, wie insbesondere oben genannt.

10

f) R^1 ferner ein Rest OR^{10} , worin R^{10} bedeutet:

15

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches organisches Ammonium wie tertiäres C_1-C_4 -Alkylammonium oder das Ammonium;

20

C_2-C_8 -Cycloalkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis drei C_1-C_4 -Alkylgruppen tragen kann;

C_1-C_8 -Alkyl wie insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, welches ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann:

25

C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Cyano, C_1-C_4 -Alkylcarbonyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder phenylcarbonyl, wobei die aromatischen Reste ihrerseits jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen können: Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy und/oder C_1-C_4 -Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

30

eine C_1-C_8 -Alkylgruppe wie vorstehend genannt, welche ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und/oder Chlor tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, oder ein 5-gliedriger Heteroaromat enthaltend ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

35

Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl, C_1-C_4 -Halogenalkoxy und/oder C_1-C_4 -Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3-Isopropylisoxazol-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, Oxazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 3-Ethylisoxazol-5-yl, 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-tert-Butylisoxazol-5-yl;

40

eine C_2-C_6 -Alkylgruppe, welche in der 2-Position einen der folgenden Reste trägt C_1-C_4 -Alkoxyimino, C_3-C_6 -Alkinyl oxyimino, C_3-C_6 -Halogenalkenyloxyimino oder Benzyloxyimino;

45

eine C_3-C_6 -Alkenyl- oder eine C_3-C_6 -Alkinylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

R^{10} ferner ein Phenylrest, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann:

50

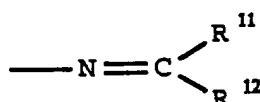
Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy und/oder C_1-C_4 -Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

55

ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl, C_1-C_4 -Halogenalkoxy und/oder C_1-C_4 -Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

60

R^{10} ferner ein Gruppe



55

65

worin R^{11} und R^{12} , die gleich oder verschieden sein können, bedeuten:

C_1-C_8 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkinyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio und/oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, wie insbesondere vorstehend genannt, tragen können;

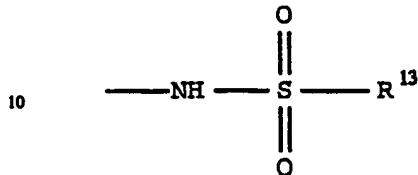
65

Phenyl, das durch einen oder mehrere, z. B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy oder C_1-C_4 -Alkylthio, wobei diese Reste insbesondere den oben genannten entsprechen;

oder R¹¹ und R¹² bilden gemeinsam eine C₃—C₁₂-Alkylenkette, welche ein bis drei C₁—C₄-Alkylgruppen tragen und ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann, wie insbesondere bei R⁷ und R⁸ genannt.

g) R¹ ferner ein Rest

5

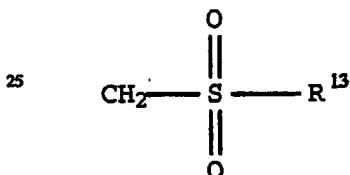


worin R¹³ bedeutet:

C₁—C₄-Alkyl, C₃—C₆-Alkenyl, C₃—C₆-Alkinyl, C₃—C₈-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C₁—C₄-Alkoxy-, C₁—C₄-Alkylothio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

20 h) R¹ ein Rest



worin R¹³ die oben genannte Bedeutung hat.

R kann weiterhin sein: Tetrazol oder Nitrit.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I — sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung — bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

35 R² Wasserstoff, Hydroxy, N(C₁—C₄-Alkyl)₂, die bei R⁴ im einzelnen genannten C₁—C₄-Alkyl-, C₁—C₄-Halogenalkyl-, C₁—C₄-Alkoxy-, C₁—C₄-Halogenalkoxy-, C₁—C₄-Alkylothiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy;

40 X, Stickstoff oder CR¹⁴, worin

R¹⁴ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie —CH₂—CH₂—O—, —CH=CH—O—, —CH₂—CH₂—CH₂—O—, —CH=CH—CH₂O—, insbesondere Wasserstoff, —CH₂—CH₂—O—, —CH(CH₃)—CH(CH₃)—O—, —C(CH₃)=C(CH₃)—O—, —CH=C(CH₃)—O— oder —C(CH₃)=C(CH₃)—S;

45 R³ die bei R¹ genannten Wasserstoff, Hydroxy, N(C₁—C₄-Alkyl)₂, C₁—C₄-Alkyl-, C₁—C₄-Halogenalkyl-, C₁—C₄-Alkoxy-, C₁—C₄-Halogenalkoxy-, C₁—C₄-Alkylothiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder mit R¹⁴ wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;

50 R⁴ und R⁵ Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere, z. B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Halogenalkoxy, C₁—C₄-Alkylothio, C₁—C₄-Alkylamino, Di-C₁—C₄-alkylamino, C₁—C₄-Alkylcarbonyl, C₁—C₄-Alkoxy carbonyl; Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder C₃—C₇-Cycloalkyl;

55 R⁶ C₁—C₆-Alkyl, C₃—C₆-Alkenyl, C₃—C₆-Alkinyl oder C₃—C₈-Cycloalkyl wie insbesondere oben genannt, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁—C₄-Alkoxy, C₃—C₆-Alkenyloxy, C₃—C₆-Alkinyloxy, C₁—C₄-Alkylothio, C₁—C₄-Halogenalkoxy, C₁—C₄-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl, C₁—C₄-Alkoxy carbonyl, C₁—C₄-Alkylamino, Di-C₁—C₄-alkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, wie insbesondere vorstehend genannt;

60 Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁—C₄-Alkylothio, C₁—C₄-Alkylamino oder C₁—C₄-Dialkylamino, wie insbesondere bei R⁷ und R⁴ genannt;

65 ein fünf oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Halogenalkoxy, C₁—C₄-Alkylothio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei

der folgenden Reste tragen können: C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy und/oder C_1-C_4 -Alkylothio, wie insbesondere bei R^4 genannt; Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung; Z Schwefel, Sauerstoff, $-SO-$, $-SO_2-$ oder eine Einfachbindung.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I – sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung – in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben: 5

$R^2 C_1-C_4$ -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy

X Stickstoff oder CR^{14} , worin

R^{14} Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR^{14} zusammen mit CR^3 einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet wie z. B. $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH=CH-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH=CH-CH_2-O-$, insbesondere Wasserstoff, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-O-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-O-$, $-CH=C(CH_3)-O-$ oder $-C(CH_3)=C(CH_3)-S-$; 10

R^3 die bei R^1 genannten C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylothiogruppen oder mit R^{14} wie oben 15

genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;

R^4 und R^5 Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere, z. B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylothio oder 20

R^4 und R^5 sind Phenylgruppen, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO_2 , NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind; oder

R^4 und R^5 sind C_3-C_7 -Cycloalkyl;

R^6 C_1-C_8 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl oder C_3-C_6 -Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkoxy, C_3-C_6 -Alkenyloxy, C_1-C_4 -Alkylothio;

Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, 25

Phenoxy, C_1-C_4 -Alkylothio, C_1-C_4 -Akylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylothio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, 30

wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy und/oder C_1-C_4 -Alkylothio;

Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel, Sauerstoff, $-SO-$, $-SO_2-$ oder eine Einfachbindung.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie. 35

Die gute Wirkung der Verbindungen lässt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A -Rezeptor exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60% ET_B – im Vergleich zu ET_A -Rezeptoren eingesetzt. 45

Membranpräparation

Die ET_A -Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F_{12} -Medium mit 10% fötalem Kälberserum, 1 50 Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2% Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F_{12} -Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei $300 \times g$ gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10^7 -Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei $4^\circ C$ inkubiert. Die Membranen wurden bei $20.000 \times g$ 55

10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differenzielle Zentrifugation 10 min bei $1.000 \times g$ und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei $20.000 \times g$ gewonnen. 60

Bindungstests

Für den ET_A - und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM $MnCl_2$, 40 $\mu g/ml$ Bacitracin und 0,2% BSA) in einer Konzentration von 50 μg Protein pro Testansatz suspendiert und bei $25^\circ C$ mit 25 pM [$125I$]- ET_1 (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM [$125I$]- RZ_3 (ET_B -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-7} M ET_1 bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) ge- 65

trennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2% BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelinrezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

5 Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

10 Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2×10^6 /ml resuspendiert und in 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 μ M), Pluronics F-127 (0,04%) und DMSO (0,2%) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2×10^6 /ml resuspendiert.

15 Das Fluoreszenzsignal von 2×10^6 Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diente als Kontrolle und wurde gleich 100% gesetzt.

20 Testung der ET-Antagonisten in vivo

Männliche 250–300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinaleisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

25 In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 μ g/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

30 Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herzodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körperegewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

40 Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50% der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

45 An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

50 Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

55 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

55 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körperegewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körperegewicht bei parenteraler Gabe.

60 Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z. B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Synthesebeispiele

Beispiel 1

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

5

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester wurden in 50 ml absolutem Methanol gelöst und bei 0°C mit 0,1 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Man rührte 2 h bei 0°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Essigester aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 5,5 g (88%) eines schwach gelben Öls.

Beispiel 2

2-Hydroxy-3-phenoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

15

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester und 5,6 g (60 mmol) Phenol wurden zusammen 6 h auf 100°C erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols am Hochvakuum und chromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Essigester-Gemischen erhielt man 4,9 g (77%) eines schwach gelben Öls.

20

Beispiel 3

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

25

2,86 g (10 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3 g (12 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührte 1 h und gab dann 2,2 g (10 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolysiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und das Lösungsmittel am Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 10 ml Ether versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben 3,48 g (82%) eines weißen Pulvers.
Fp.: 81°C.

30

Beispiel 4

35

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure

2,12 g (5 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dioxan gelöst, mit 10 ml 1 n KOH-Lösung versetzt und 3 h bei 100°C gerührt. Die Lösung wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Essigester zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester extrahiert. Anschließend stellte man die Wasserphase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1–2 und extrahierte mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit einem Ether/Hexan-Gemisch versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben 1,85 g (90%) eines weißen Pulvers.
Fp.: 167°C.

45

Beispiel 5

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylnatriumpropionat

50

1,68 g (4 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure werden in 4 ml 1 n NaOH + 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird gefriergetrocknet und man erhält quantitativ das Natriumsalz der eingesetzten Carbonsäure.

55

Beispiel 6

10 g (34,9 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester wurden in je 50 ml Methanol und Eisessig gelöst, mit 1 ml RuO(OH)₂ in Dioxan versetzt und 30 h bei 100 bar und 100°C im Autoklaven mit H₂ hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Ansatz eingeengt, mit Ether versetzt, mit NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeengt. Man erhielt 10,1 g 3,3-Dicyclohexyl-2-hydroxy-3-methoxypropionsäuremethylester als Öl.

60

Beispiel 7

65

2-[(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yl)thio]-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

7,16 g (25 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dichlorme-

than gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Röhren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührte 2 h bei Raumtemperatur, wusch mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in DMF aufgenommen und bei 0°C zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml DMF getropft. Nach 2 h Röhren bei Raumtemperatur und weiteren 2 h bei 60°C goß man auf 1 Liter Eiswasser und saugte den entstandenen Niederschlag ab. Nach Trocknen verblieben 3,19 g (29%) eines weißen Pulvers.

Beispiel 8

10 2-Hydroxy-3,3-diphenyl-buttersäuremethylester

15 1,5 g (5,9 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester, gelöst in 10 ml absolutem Ether, tropfte man zu einer auf -78°C gekühlten Cuprat-Lösung, hergestellt aus 635 mg (7 mmol) Kupfer-I-cyanid — gelöst in 10 ml absolutem Ether — und 8,14 ml (13 mmol) einer 1,6 normalen Methylolithium-Lösung. Man rührte 1 h bei -78°C und ließ die Lösung dann auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde mit 100 ml Ether und 100 ml Wasser verdünnt, die Etherphase mit verdünnter Zitronensäure und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester-Gemischen chromatographisch gereinigt, und man erhielt 250 mg (16%) eines hellgelben Öls.

20 Beispiel 9

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure

25 91,11 g (0,5 mol) Benzophenon und 45,92 g (0,85 mol) Natriummethylat wurden bei Raumtemperatur in 150 ml Methyl-tert. Butylether (MTB) suspendiert. Nach Abkühlen auf -10°C wurden 92,24 g (0,85 mol) Chloressigsäuremethylester so zugegeben, daß die Innentemperatur bis 40°C anstieg, wobei weiter mit einem Bad von -10°C gekühlt wurde. Anschließend wurde noch eine Stunde ohne Kühlung bei Eigentemperatur gerührt. Nach Zugabe von 250 ml Wasser und kurzem Röhren wurde die wäßrige Phase abgetrennt. Die MTB-Phase wurde mit 250 ml verdünnter Natriumchlorid-Lösung nachgewaschen. Nach Lösungsmitteltausch auf Methanol (250 ml) wurde eine Lösung von 1 g p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Methanol bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde eine Stunde bei Eigentemperatur nachgerührt und dann auf Rückfluß erhitzt. Unter Abdestillieren des Methanols wurden 400 g einer 10%igen Natronlauge zugetropft und abschließend 60 ml Wasser zugegeben. Das Methanol wurde solange abdestilliert, bis eine Sumpftemperatur von 97°C erreicht war. Nach Abkühlen auf 55°C wurde mit 190 ml MTB versetzt und mit ca. 77 ml konz. HCl bis pH 2 angesäuert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die wäßrige Phase abgetrennt und die organische Phase durch Abdestillieren von 60 ml MtB eingeeengt. Durch Zugabe von 500 ml Heptan und langsamem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Produkt auskristallisiert. Der grobkristalline Feststoff wurde abgesaugt, mit Heptan nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C bis zu Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 108,9 g (80%), HPLC > 99,5 Fl%.

40 Beispiel 10

S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (Racematspaltung mit L-Prolinmethylester)

45 Zu 240 g einer 57%igen methanolischen L-Prolinmethylester-Hydrochlorid-Lösung (0,826 mol) wurden bei Raumtemperatur 148,8 g einer 30%igen methanolischen Natriummethanolat-Lösung (0,826 mol) zugetropft, 2,4 l MTB und 225 g (0,826 mol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure zugegeben. Nach Abdestillieren von 2680 ml MTB-Methanol-Gemisch und gleichzeitigem Zutropfen von 2,4 l MTB wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, das Kristallisat (R-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure x L-Prolinmethylester) abgesaugt und der Feststoff mit 150 ml MTB nachgewaschen. Das Filtrat wurde durch Abdestillieren von 1,5 l MTB eingeeengt und mit 1,0 l Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur wurde mit konz. Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt, nach Röhren und Phasentrennung die wäßrige Phase abgetrennt und mit 0,4 l MTB nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0,4 l Wasser extrahiert. Nach Abziehen des MTB wurde der Rückstand in 650 ml Toluol unter Rückfluß gelöst und das Produkt durch Animpfen und langsames Abkühlen kristallisiert. Nach Absaugen, Nachwaschen mit Toluol und Trocknen im Vakuumtrockenschrank wurden 78,7 g S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure erhalten (Ausbeute 35% bezogen auf das Racemat). Chirale HPLC: 100%ig HPLC: 99,8%.

60 Beispiel 11

S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (Racematspaltung mit (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin)

65 100 g (0,368 mol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure wurden in 750 ml Aceton und 750 ml MTB unter Rückfluß mit 30,5 g (0,184 mol) (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin versetzt, angeimpft, eine Stunde unter Rückfluß gekocht und unter Kristallisation langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Kristallisat (S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure x (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin) wurde abgesaugt und mit MTB nachgewaschen. Nach Suspendieren des Rückstands in 500 ml Wasser und 350 ml MTB wurde bei Raumtemperatur

DE 195 33 023 A1

ratur mit konz. Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt, nach Röhren und Phasentrennung die wäßrige Phase abgetrennt und mit 150 ml MTB nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren von 370 ml MTB wurde unter Rückfluß mit 390 ml n-Heptan versetzt und unter Kristallisation des Produkts langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Absaugen, Nachwaschen mit n-Heptan und Trocknen im Vakuumtrockenschrank wurden 35,0 g S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure erhalten (Ausbeute 35% bezogen auf das Racemat).
5
Chirale HPLC: 100%ig
HPLC: 99,8%.

Beispiel 12

10

3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester

24,48 g (90 mmol) 3-Methoxy-3,3-diphenyl-2-hydroxypropionsäure wurden in 150 ml DMF gelöst und mit 13,7 g (99 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wurde 30 min. bei Raumtemperatur geführt. Anschließend wurden über 5 min. 10,7 ml (90 mmol) Benzylbromid zugetropft und 1 h nachgeführt, wobei die Temperatur auf 32°C anstieg.

15
Zu diesem Ansatz gab man nacheinander 24,84 g (180 mmol) K_2CO_3 und 20,52 g (90 mmol) 2-Methansulfonyl-4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyridin und rührte 3 h bei 80°C.

Zur Aufarbeitung verdünnte man den Kolbeninhalt mit ca. 600 ml H_2O , säuerte vorsichtig mit konz. HCl an und gab 250 ml Essigester hinzu. Es fielen 31,4 g sauberes Produkt aus, das abfiltriert wurde.

20
Aus der Mutterlauge wurde die Essigesterphase abgetrennt, die wäßrige Phase nochmals mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen eingeengt. Der ölige Rückstand (19 g) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Essigester = 9/1) und man erhielt weitere 10,5 g sauberes Produkt.

25
Gesamtausbeute: 41,9 g (82,2 mmol) \approx 91%

Fp.: 143–147°C

MS: $MH^+ = 511$.

Beispiel 13

30

3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylpropionsäure

40 g (78,4 mmol) 3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester wurden in 400 ml Essigester/Methanol (4 : 1) gelöst, mit ca. 500 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt, bis keine Gasaufnahme mehr stattfand. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand aus Ether auskristallisiert.

Beispiel 14

35

2S-3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonsäureethylester

40

2,57 g (10,2 mmol) 3,3-Diphenyl-acrylsäureethylester und 464 mg 4-Phenylpyridin-N-oxid wurden in 24 ml Methylenechlorid gelöst und mit 432 mg (6,5 mol-%) (5,5)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexandiamino-mangan(III)chlorid versetzt. Unter Eiskühlung gab man 6,4 ml einer 12%igen Natriumhypochlorid-Lösung hinzu, rührte 30 Minuten bei Eiskühlung und über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser auf 200 ml verdünnt, mit Ether extrahiert, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,85 g eines farblosen Öls. Nach Reinigung mittels NPLC (Cyclohexan:Essigester = 9 : 1) erhielt man 1,12 g Öl mit einem Enantiomerenverhältnis von ca. 8 : 1 zugunsten der S-Konfiguration.

1H -NMR [CDCl₃],

50
 $\delta = 1,0$ (tr, 3H); 3,9 (m, 3H); 7,3 (m, 10H).

Beispiel 15

55

2-Methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-ol

Zu 29,6 g (528 mmol) KOH in 396 ml Methanol gab man nacheinander 46,9 g (330 mmol) Cyclopentanon-2-carbonsäuremethylester und 53,5 g (192 mmol) 5-Methylisothioharnstoff-Sulfat und rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 n Salzsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 20 g Kristalle.

60

Beispiel 16

4-Chloro-2-methylsulfanyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

Zu 20 g (110 mmol) gab man 255 ml Phosphoroxychlorid und rührte 3 Stunden bei 80°C. Phosphoroxychlorid wurde abgedampft, der Rückstand mit Eis zersetzt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Man erhielt 18,5 g eines bräunlichen Feststoffs.

Beispiel 17

4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

5 18,05 g (90 mmol) 4-Chloro-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin wurden in 200 ml Methanol gelöst. Bei 45°C werden 16,7 g Natriummethylat (als 30%ige Lösungen in Methanol) zugetropft und 2 Stunden nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft, in Essigester aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der Essigester-Extrakt eingedampft. Es blieben 15,5 g eines Öls zurück.
¹H-NMR [DMSO]
10 δ = 2,1 (quintett, 2H); 2,5 (s, 3H); 2,8 (dtr, 4H); 3,9 (s, 3H) ppm.

Beispiel 18

2-Methylsulfonyl-4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentopyrimidin

15 15 g (76,2 mmol) 4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin wurden in 160 ml Eisessig/Methylenchlorid (1 : 1) gelöst und mit 1,3 g Natriumwolframat versetzt. Bei 35°C tropfte man 17,5 ml (170 ml) einer 30%igen H₂O₂-Lösung zu. Anschließend wurde mit 500 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid verdünnt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Es blieben 14 g Öl zurück, das aus Ether auskristallisiert.
¹H-NMR [CDCl₃]
δ = 2,2 (quintett, 2H); 3,0 (dtr, 4H); 3,3 (s, 3H); 4,1 (s, 3H) ppm.

Beispiel 19

25 1-Benzolsulfonyl-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-4-methoxy-4,4-diphenyl-butan-2-on

30 0,37 g (2,4 mmol) Phenylmethansulfon wurden in 10 ml trockenem THF gelöst; anschließend bei -70°C 2 eq. Butyllithium (2,94 ml; 1,6 molare Lösung in Hexan) zugetropft. Nach 1 h bei -70°C wurde 1 g (2,4 mmol) 2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropinsäuremethylester — gelöst in 5 ml THF — zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -70°C, 1 h bei -10°C nachgerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung tropfte man ca. 10 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zu, extrahierte gründlich mit Ethylacetat, die vereinigten org. Phasen mit gesättigter N-Cl-Lösung und trocknete über Na₂SO₄. Der nach Trocknen und Einengen erhaltene Rückstand wurde über Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat 15% → 30%) und anschließend MPLC an RP-Kieselgel (Acetonitril/H₂O + TFA) gereinigt; als Produkt wurden 0,3 g eines weißen amorphen Pulvers erhalten.

Beispiel 20

3,3-Diphenyl-oxiram-2-carbonitril

45 3,1 g (54,9 mmol) Natriummethylat wurden in 20 ml trockenem THF suspendiert, und anschließend bei -10°C eine Mischung aus 5 g (27,4 mmol) Benzophenon und 4,2 g (54,9 mmol) Chloracetonitril zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde ca. 2 h bei -10°C nachgerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingengeengt, und der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt. Ausbeute: 1,2 g (20%)
50 ¹H-NMR [CDCl₃]
δ = 3,9 (s, 1H); 7,4–7,5 (m, 10 H) ppm.

Beispiel 21

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionitril

55 6,5 (29,4 mmol) 3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonitril wurden in 60 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit ca. 2 ml Bortrifluorid-Etherat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut 1 h bei 0°C, dann bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingengeengt. Als Rückstand verblieben 7,3 g eines weißen amorphen Pulvers, das in den weiteren Umsetzungen direkt eingesetzt wurde.
¹H-NMR [CDCl₃]
δ = 2,95 (breites s, OH), 3,15 (s, 3H), 5,3 (s, 1H), 7,3–7,5 (m, 10 H) ppm.

Beispiel 22

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionitril

7,3 g (28,8 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionitril wurden in 90 ml DMF gelöst, und mit 4 g (28,8 mmol) K_2CO_3 und 6,3 g (28,8 mmol) 2-Methansulfonyl-4,6-dimethoxy-pyrimidin versetzt. Die Mischung wurde für ca. 12 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden erneut mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde dann durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt. 5 Ausbeute: 6,9 g weißes amorphes Pulver
 FAB-MS: 392 ($M + H^+$)
 1H -NMR [CDCl₃]:
 δ = 3,3 (s, 3H); 4,95 (s, 6H), 5,85 (s, 1H); 6,3 (s, 1H); 7,3–7,5 (m, 10H) ppm.

5

10

Beispiel 23

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropyl]-1H-tetrazol

0,5 g (1,3 mmol) Nitril wurden in 10 ml Toluol gelöst, nacheinander 85 mg (1,3 mmol) NaN_3 und 460 mg (1,4 mmol) Bu_3SnCl zugesetzt und anschließend die Mischung für ca. 40 h auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit 10% wäßriger KF-Lösung und mit NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Einengen verblieben 1,0 g eines gelben Öls, das durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt wurde. 15

Nach Einengen der Fraktionen wurden 60 mg des 1H-Tetrazols und 110 mg des 1-Methyl-Tetrazols – jeweils 20 als amorphe weiße – Feststoffe erhalten.

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropyl]-1H-tetrazol

Elektrospray-MS: 435 ($M + H^+$)

25

 1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) 3,28 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 7,25–7,40 (m, 10H), 7,50 (s, 1H).

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropyl]-1-methyl-tetrazol

30

Elektrospray-MS: 471 ($M + H^+$) 1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) 3,0 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,80 (s, 6M), 5,75 (s, 1H), 7,30–7,40 (m, 11H).

Beispiel 24

35

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure

1,2 g (2,9 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure wurden in 15 ml Eisessig bei 0°C vorgelegt und 294 μ l 30%iges H_2O_2 zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur 40 röhren, goß auf Wasser, extrahierte mit CH_2Cl_2 und wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung und Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen isolierte man 1 g Substanz als weißen Schaum.

Beispiel 25

45

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure

0,6 g (1,45 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure wurden in 15 ml Eisessig bei Raumtemperatur vorgelegt und 294 μ l 30%iges H_2O_2 zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur röhren, erhitzte weitere 3 h auf 50°C, goß auf Wasser und wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung und Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen isolierte man 400 mg als weißen Feststoff. 50

Analog lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

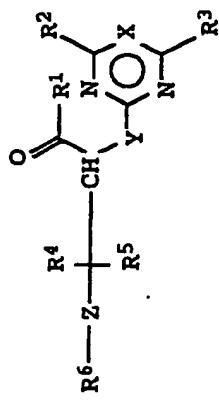
55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabelle I



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-1	OMe	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	81
I-2	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	167
I-3	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃	OMe	OMe	CH	0	0	
I-4	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-5	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	OMe	CH	0	0	81 (zers.)
I-6	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	182
I-7	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	0	0	168
I-8	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	0	0	
I-9	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	S	O	
I-10	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	C-CH(CH ₃) ₂	0	0	
I-11	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	C-CH(CH ₃) ₃	0	0	
I-12	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	0	0	174
I-13	OMe	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-14	OH	Phenyl	n-Propyl	OEt	OEt	CH	0	0	

Nr.	R ¹	R ^{4, R⁵}	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-15	OH	Phenyl	n-Butyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-16	OH	Phenyl	iso-Butyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-17	OH	Phenyl	iso-Butyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	0	0		
I-18	OH	Phenyl	tert-Butyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-19	OH	Phenyl	Cyclopropyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-20	OH	Phenyl	Cyclopentyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-21	OH	Phenyl	Cyclohexyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-22	OH	Phenyl	Cyclohexyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-23	OH	Phenyl	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂	OMe	OBt	CH	0	0	
I-24	OH	Phenyl	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	0	0	173
I-25	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	0	0	
I-26	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	OMe	OMe	CH	0	0	
I-27	OH	Phenyl	Cyclopropylmethylene	OMe	OMe	CH	0	0	115
I-28	OH	Phenyl	H	OMe	OMe	CH	0	0	
I-29	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	-	
I-30	OH	Phenyl	Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	136
I-31	OMe	Phenyl	Phenyl	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C	0	0		
I-32	OH	Phenyl	4-Isopropyl-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-33	OH	Phenyl	4-Me-S-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-34	OH	Phenyl	4-Me-O-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-35	OH	Phenyl	3-Et-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-36	OH	Phenyl	2-Me-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50

6

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smpl[°C]
I-37	OH	Phenyl	2-Cl-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-38	OH	Phenyl	3-Br-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-39	OH	Phenyl	4-F-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-40	OH	Phenyl	4-P-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-41	OH	Phenyl	4-CH ₃ -Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-42	OH	Phenyl	3-NO ₂ -Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-43	OH	Phenyl	2-HO-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-44	OH	Phenyl	3,4-Dimethoxy-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-45	OH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-46	OH	Phenyl	3,4,5-Trimethoxy-Phenyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-47	OH	Phenyl	Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-48	OH	Phenyl	2-Cl-Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-49	OH	Phenyl	3-Br-Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-50	OH	Phenyl	4-F-Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-51	OH	Phenyl	2-Me-Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-52	OH	Phenyl	2-Me-Benzyl	OMe	0-CH=CH-C		0	0	
I-53	OH	Phenyl	3-Et-Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-54	OH	Phenyl	4-is-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-55	OH	Phenyl	4-NO ₂ -Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-56	OH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-57	OH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	OEt	OEt	CH	0	0	
I-58	OH	Phenyl	4-Me-2-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-59	OH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-60	OH	4-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	163-165 (zers.)
I-61	OMe	4-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-62	OH	4-Cl-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-63	OH	4-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-64	OH	4-Me-O-Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-65	OH	4-Me-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-66	OH	4-Me-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	0	0	
I-67	OH	3-CF ₃ -Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-68	OH	3-CF ₃ -Phenyl	n-Propyl	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C	0	0		
I-69	OH	4-NO ₂ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-70	OH	4-NO ₂ -Phenyl	Methyl	OMe	O-CH=CH-C	0	0		
I-71	OH	3-Cl-Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-72	OH	2-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	193-194 (zers.)
I-73	OH	2-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	S	0	
I-74	OH	2-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-75	OH	2-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	S	
I-76	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-77	OH	3,4-Dioxomethylen-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-78	OH	p-CF ₃ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-79	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-80	OMe	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	S	0	

5

10

15

20

25

30

40

45

50

55

65

Nr.	R ¹	R ^{4, R⁵}	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smpl[°C]
I-81	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	NH-OMe	CH	0	0	0
I-82	OH	p-Me-O-Phenyl	n-Propyl	OMe	OCF ₃	CH	0	0	0
I-83	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CF ₃	CH	0	0	0
I-84	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CF ₃	N	0	0	0
I-85	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Benzyl	Me	Me		0	0	0
I-86	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Methyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		0	0	0
I-87	OH	Phenyl	Methyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		0	0	126 (zerr.)
I-88	OH	Phenyl	Methyl	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C		0	0	0
I-89	OH	Phenyl	Methyl	OMe	N(CH ₃)-CH=CH-C		0	0	118
I-90	OH	Phenyl	Methyl	OMe	S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-C		0	0	0
I-91	OH	Phenyl	Methyl	OMe	O-C(CH ₃)=CH-C		0	0	0
I-92	OH	Phenyl	Methyl	Me	O-C(CH ₃)=CH-C		0	0	0
I-93	OH	Phenyl	Methyl	Me	O-CH=CH-C		0	0	0
I-94	OH	4-F-phenyl	Methyl	Me	S-CH=CH-C		0	0	0
I-95	OH	4-F-phenyl	H	OMe	OMe	CH	0	0	0
I-96	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		0	0	149-151 (zerr.)
I-97	OH	Phenyl	Methyl	Methyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		0	0	157 (zerr.)
I-98	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		0	0	0
I-99	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		0	0	0
I-100	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	CH	0	0	0
I-101	OH	Phenyl	Methyl	Et	Et	CH	0	0	0
I-102	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	C-CH ₃	0	0	0

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smpn[°C]
I-103	OH	Phenyl	Methyl	OMe	Me	CH	0	0	
I-104	OH	Cyclohexyl	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
I-105	OH	Cyclohexyl	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	0	0		
I-106	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-107	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	S	134
I-108	OCH ₃	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-109	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-110	OCH ₃	2-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-111	OC ₂ H ₅	3-Chlorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-112	ON(CH ₃) ₂	4-Bromophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	N	0	0	
I-113	O-CH ₂ -C=CH	Phenyl	Ethyl	CF ₃	CF ₃	CH	S	0	
I-114	OH	Phenyl	Propyl	OCH ₃	CF ₃	CH	0	0	
I-115	OCH ₃	Phenyl	i-Propyl	OCH ₃	CF ₃	CH	0	0	
I-116	OC ₂ H ₅	Phenyl	s-Butyl	OCH ₃	Cl	CH	S	0	
I-117	ON(CH ₃) ₂	2-Methylphenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	S	
I-118	ON(CH ₃) ₂	3-Methoxyphenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-119	ON=C(CH ₃) ₂	4-Nitrophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-120	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	1-Phenylpropin-3-yl	OCH ₃	OCF ₃	N	0	S	
I-121	ON=C(CH ₃) ₂	2-Hydroxyphenyl	Methyl	OCH ₃	CH ₃	N	0	0	
I-122	ONSO ₂ C ₆ H ₅	3-Trifluoromethylphenyl	Methyl	OCH ₃	Cl	N	0	0	
I-123	NHPheyl	4-Dimethylaminoophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	0	
I-124	OC ₂ H ₅	Phenyl	Trifluoroethyl	CH ₃	CH ₃	CH	0	0	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-125	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	Benzyl	Cl	Cl		0	0	
I-126	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	2-Methoxyethyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -		S	0	
I-127	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-128	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -	0	0	
I-129	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	0	0	
I-130	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	0	
I-131	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-132	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	S	
I-133	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-134	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-135	OH	-CH ₂ -s-	-CH ₂ -s-	Phenyl	OCH ₃	CH	0	0	
I-136	OH	Phenyl	2-Thiazolyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-137	OCH ₃	2-Fluorophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-138	OC ₂ H ₅	3-Chlorophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	0	0	
I-139	ON(CH ₃) ₂	4-Bromophenyl	Phenyl	CF ₃	CF ₃	CH	0	0	
I-140	O-CH ₂ =CH	Phenyl	2-Fluorophenyl	OCH ₃	CF ₃	CH	0	0	
I-141	OH	Phenyl	3-Chlorophenyl	OCH ₃	OCP ₃	CH	0	S	
I-142	OCH ₃	Phenyl	4-Bromophenyl	OCH ₃	CH ₃	CH	0	0	
I-143	OC ₂ H ₅	Phenyl	4-Thiazolyl	OCH ₃	Cl	CH	S	0	
I-144	ON(CH ₃) ₂	2-Methylphenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-145	ON=C(CH ₃) ₂	3-Methoxyphenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-146	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	0	0		

Nr.	R ¹	R ^{4, R⁵}	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-147	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	CH		0	0	168 (zers.)
I-148	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		0	0	
I-149	NH-SO-C ₆ H ₅	4-Nitrophenyl	Phenyl	OCH ₃	CH		0	0	
I-150	OCH ₃	Phenyl	3-Imidazolyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂		0	0	
I-151	OC ₂ H ₅	Phenyl	4-Imidazolyl	OCH ₃	CF ₃	N	0	0	
I-152	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	2-Pyrazolyl	OCH ₃	OCF ₃	N	0	S	
I-153	ON=C(CH ₃) ₂	2-Hydroxyphenyl	Phenyl	OCH ₃	CH ₃	N	0	0	
I-154	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	3-Trifluoromethylphenyl	Phenyl	OCH ₃	Cl	N	0	0	
I-155	NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-156	ONa	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-157	O-CH ₂ -C≡C	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	S	S	
I-158	OH	Phenyl	Phenyl	CF ₃	CF ₃	CH	0	S	
I-159	OCH ₃	Phenyl	Phenyl	OCF ₃	OCF ₃	CH	0	0	
I-160	OC ₂ H ₅	Phenyl	2-Dimethylaminophenyl	CH ₃	CH ₃	CH	0	0	
I-161	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	3-Hydroxyphenyl	Cl	Cl	CH	0	0	
I-162	ON=C(CH ₃) ₂	Phenyl	4-Trifluoromethylphenyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -	S	0		
I-163	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	Phenyl	2-Oxazolyl	OCH ₃	CF ₃	N	S	S	
I-164	OH	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH ₃	CH	0	0	
I-165	OH	Cyclohexyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	0	
I-166	OH	Cyclohexyl	Methyl	OCH ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	0	0	
I-167	OH	Phenyl	Methyl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	CH	0	0	
I-168	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	0	SO ₂	

5

10

15

20

30

40

50

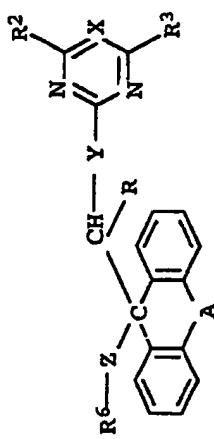
60

6

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-169	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH		O	SO ₂	
I-170	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	CH		O	O	
I-171	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-172	OH	4-F-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	142-143 191°C
I-173	OH	3-MeO-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	158-161 (zers.)
I-174	OH	3-MeO-Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-175	OH	3-MeO-Phenyl	Et	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-176	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-177	OH	Phenyl	Me	NMe ₂	N		O	O	181
I-178	OH	Phenyl	Me	OMe	N		O	O	
I-179	OH								
I-180	NH-SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-181	NH-SO ₂ -Me	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-182	CH ₂ -SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-183	CH ₂ -SO ₂ -Me	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-184	CN	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-185	Tetrazol	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-186	NH-SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	167
I-187	N-Methyl-Tetrazol	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-188	ONa	Phenyl	Me	OMe	-O-CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	122-139 (zers.)
I-189	OH	o-F-Phenyl	Me	OMe	-O-CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	140-144 (zers.)
I-190	OH	m-Me-Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	169-177

Nr.	R ¹	R ^{4, R⁵}	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-191	OH	m-Me-Phenyl	Me	OMe	-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	0 0	119-135 (zers.)		
I-192	OH	p-F-Phenyl	Me	OMe	CH	0 0	137-140 (zers.)		
I-193	OH	m-F-Phenyl	Me	Me	-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	0 0	150-152		
I-194	OH	p-F-Phenyl	Me	Me	-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	0 0	169-170		

Tabelle II



Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
II-1	OH	Bindung	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	96-98
II-2	OH	CH ₂	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
II-3	OH	CH ₂ -CH ₂	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
II-4	OH	CH=CH	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
II-5	OH	O	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
II-6	OH	S	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
II-7	OH	NH(CH ₃)	Methyl	OMe	OMe	CH	0	0	
II-8	OH	Bindung	[Isopropyl]	OMe	OMe	CH	0	0	137-139

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
II-9	OH	Bindung	p-Isopropylphenyl	OMe	OMe	CH	0	0	0
II-10	OH	Bindung	Benzyl	OMe	OMe	CH	0	0	0
II-11	OH	CH=CH	Ethyl	OMe	OMe	CH	0	0	0
II-12	OH	CH=CH	(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	0	0	0
II-13	OH	CH=CH	Cyclopropylmethylen	OMe	OMe	CH	0	0	0
II-14	OH	CH=CH	Methyl	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	0	0	0
II-15	OH	CH ₂ -CH ₂	Ethyl	OMe	OMe	O-CH=CH-C	0	0	0
II-16	OH	CH ₂ =CH ₂	Methyl	OMe	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	0	0	0
II-17	OH	Bindung	Methyl	OMe	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	0	0	147

Rezeptorbindungsdaten gemessen.
Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

5

Rezeptorbindungsdaten (K_i-Werte)

10

Verbindung	ET _A [nM]	ET _B [nM]
I-2	6	34
I-29	86	180
I-5	12	160
I-4	7	2500
I-87	1	57
I-89	86	9300
I-103	0,4	29
I-107	3	485
I-12	19	1700
I-26	23	2000
I-23	209	1100
I-47	150	1500
I-60	33	970
I-96	0,6	56
II-3	107	7300
II-1	28	2300

15

20

25

30

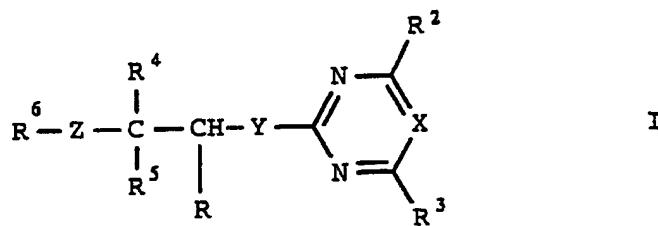
35

40

Patentanspruch

Carbonsäurederivate der Formel I

45



50

55

in der R eine Formylgruppe, ein Tetrazol, Nitril, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:
 R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁—C₄-Alkyl), N(C₁—C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Halogenalkoxy oder C₁—C₄-Alkylthio;
 X Stickstoff oder CR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder C₁—5-Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei C₁—4-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel, —NH oder —NC₁—4-Alkyl ersetzt sein kann;
 R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁—C₄-Alkyl), N(C₁—C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Halogenalkoxy, —NH—O—C₁—4-Alkyl, C₁—C₄-Alkylthio oder CR³ ist mit CR¹⁴ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
 R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

60

65

5 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino; oder

10 5 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO_2 -, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

15 oder C_3-C_7 -Cycloalkyl;

20 10 R^6 Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl, C_3-C_8 -Alkenyl, C_3-C_8 -Alkynyl oder C_3-C_8 -Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkoxy, C_3-C_6 -Alkenyloxy, C_3-C_6 -Alkynyloxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, C_1-C_4 -Alkylcarbonyl, C_1-C_4 -Alkoxy carbonyl, C_3-C_8 -Alkylcarbonylalkyl, C_1-C_4 -Alkylamino, Di- C_1-C_4 -alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy oder C_1-C_4 -Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

25 15 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino oder Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

30 20 ein fünf oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy und/oder C_1-C_4 -Alkylthio; mit der Maßgabe, daß R^6 nur dann Wasserstoff bedeuten kann, wenn Z keine Einfachbindung darstellt;

35 25 Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

40 30 Z Schwefel, Sauerstoff, $-SO-$, $-SO_2-$ oder eine Einfachbindung.

45 35

40 40

45 45

50 50

55 55

60 60

65 65

5,932,730

Aug 3, 1999

US Patent, if any noted

Reference cited listed